

IAP20 Rec'd PCT/PTO 27 JAN 2006

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR VERBESSERUNG DER DURCHLÄSSIGKEIT DER MENSCHLICHEN
HAUT

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der menschlichen Haut, für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen, mittels eines zumindest bereichsweise transparenten, wirkstoffhaltigen zumindest bereichsweise flexiblen Pflasters und mindestens einer externen Lichtquelle.

Transdermale therapeutische Systeme sind seit Jahren in der Therapie verschiedener topischer und systemischer Erkrankungen etabliert. Wirkstoffe, wie z.B. Nicotin, Estradiol Nitroglycerin, Fentanyl, können auf diese Weise wegen der deutlich verbesserten Pharmakokinetik und der Vermeidung des First-Pass-Effekts therapiegerechter appliziert werden als bei oraler Aufnahme. Die Auswahl der für die transdermale Zufuhr geeigneten Wirkstoffe ist jedoch limitiert. Bei einigen Wirkstoffen ist der Transport zwar möglich, die Formulierungen erfordern aber eine unpraktikabel große Fläche.

Eine mögliche Problemlösung stellen Permeationsverstärker dar. Diese Verstärker, z.B. Ethanol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, sind chemische Stoffe, die der Formulierung zugesetzt werden, um die Durchlässigkeit der menschlichen Haut vorübergehend zu erhöhen. Damit wird dann eine hinreichend hohe Flussrate des pharmazeutischen Wirkstoffes ermöglicht. Allerdings werden diese Verstärker vom Körper aufgenommen und belasten die metabolischen Vorgänge des Körpers.

BEST AVAILABLE COPY

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Problemstellung zugrunde, ein Verfahren zur Verbesserung der Durchlässigkeit der menschlichen Haut zu entwickeln, das - ohne Nebenwirkungen für den Gesamtorganismus - eine reproduzierbare Durchlässigkeit für bestimmte Wirkstoffe ermöglicht.

Diese Problemstellung wird mit den Merkmalen des Haupt- und Nebenanspruches gelöst. Dazu wird auf das Pflaster zumindest bereichsweise normal auftreffendes, von einer externen Lichtquelle zumindest kurzfristig ausgesandtes Licht durch eine Vielzahl von einzelnen im Pflaster integrierten Sammellinsen auf die Hornschicht der Haut gebündelt, um so die Durchlässigkeit der Haut verbessernden Hornschichtveränderungen zu erzeugen.

Das Pflaster hat hierzu mindestens eine Deckschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige selbstklebende Schicht. Die Deckschicht und die wirkstoffhaltige Schicht sind zumindest bereichsweise transparent, wobei die transparenten Bereiche innerhalb des Pflasters übereinander liegen und die Deckschicht eine Vielzahl flächig angeordneter optischer Sammellinsen umfasst.

Das transdermale therapeutische System besteht somit u.a. aus mindestens einer wirkstoffhaltigen hautzugewandten Matrixschicht und einer transparenten, geometrisch konturierten Deckschicht. Das System wird in Form eines Pflasters temporär auf die Körperhaut geklebt. Eine solche Anordnung erlaubt die Verwendung von Lichtquellen zur Verbesserung der transdermalen Resorption während der Tragedauer des Pflasters.

Weitere Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung schematisch dargestellter Ausführungsformen.

- Figur 1: Pflaster und Hornhautschicht im Schnitt;
Figur 2: Teildraufsicht auf ein Linsenfeld ohne den Pflasterrand;
Figur 3: wie Figur 1, jedoch mit Linsen verschiedener Brennweiten;
Figur 4: wie Figur 1, jedoch mit mechanischer Falschlichtabschattung.

Die Figur 1 zeigt eine physikalische Methode, mit der die transdermale Wirkstoffzufuhr erheblich beschleunigt wird. Dazu wird z.B. ein selbstklebendes Pflaster (10) verwendet, das eine transparente Deck- bzw. Rückschicht (12, 13) und mindestens eine wirkstoffhaltige, ebenfalls transparente Klebe- bzw. Matrixschicht (50, 40) aufweist. Die Deckschicht (12) besteht aus einem Feld optischer Linsen (20-22). Das auf der Haut (6) aufgeklebte Pflaster (10) wird zumindest kurzfristig mit einer Lichtquelle (1) großer Beleuchtungsstärke belichtet. Das auf die Pflasterrückseite (14) zumindest nahezu senkrecht auftreffende Licht (2) wird von den einzelnen Sammellinsen (20-23) separat fokussiert auf die Hornschicht (7) der Haut (6) projiziert. In den einzelnen Brennpunkten oder Brennlinien entstehen kleine Brennflecken (8), die die Hornschicht (7) für den Wirkstofftransport offen und dünn halten. Die Brennlinien entstehen aufgrund der Diakaustik der Sammellinsen.

Die Matrix- und/oder die Klebeschicht (40, 50) sind hierbei ein Wirkstoffdepot, das seinen Wirkstoff z.B. über Stunden oder Tage abgeben kann.

Das vor der Anwendung gelagerte Pflaster (10) ist zumindest durch eine auf der Klebeschicht (50) haftende Schutzfolie vor einer ungewollten Wirkstoffabgabe oder einem Wirkstoffverlust geschützt.

Die Deckschicht (12) ist hier z.B. eine transparente Folie, in der eine große Anzahl von kleinen Linsen (20) integriert ist. Jede einzelne Linse (20) hat beispielsweise eine doppeltkonvexe Form, deren Krümmungsmittelpunkte jeweils auf einer optischen Achse (23) liegen. Die einzelnen optischen Achsen (23) sind in der Regel normal zum jeweiligen Flächenelement der Plasterrückseite (14) orientiert. Der Abstand der optischen Achsen (23) zweier benachbarter Linsen (20) beträgt z.B. 50 bis 500 μm . In bestimmten Fällen kann der jeweilige Abstand bis auf einen Millimeter vergrößert werden. Die Brennweite der einzelnen Linsen (20) ist unter der Berücksichtigung der ggf. verschiedenen Brechungsindizes des Linsenwerkstoffs und der Matrixwerkstoffe so dimensioniert, dass die mittlere Brennweite ca. 10 bis 20 μm unter der äußeren Oberfläche (9) der Haut (6) in der Hornhautschicht (7) liegt. Bei einer 40 μm dicken Deckschicht (12) und einer 100 μm starken Matrix- und Klebeschicht (40, 50) beträgt z.B. die mittlere Brennweite somit 135 μm .

Radial sind die Linsen (20) nach Figur 2 beispielsweise durch die Mantelfläche (25) eines geraden, regelmäßigen und sechseckigen Primas begrenzt. Eine komplette Linse (20) hätte die in den Figuren 1 und 2 gezeigte kreisrunde Außenkontur (26). Alternativ können die Linsen (20) jeweils auch eine zylindrische Außenkontur haben. Die hierbei entstehenden Zwischenräume

wären dann z.B. durch Planflächen ausgefüllt. Die mittlere Stärke der die Linsen (20) beinhaltenden flexiblen Folie (12) beträgt ca. 40 - 100 μm . Die Gesamtfläche des lichtdurchlässigen Teils des Pflasters (10) liegt je nach Anwendungsfall beispielsweise zwischen 2 und 50 cm^2 .

Bei Anwendungsfällen, bei denen sich durch die Belichtung eine sichtbare partielle dunkle Tönung der Hornhaut ergibt, können in den äußeren Pflasterbereichen die Linsen z.B. teilweise eingetrübt oder ohne konvexe Krümmung ausgestattet sein, um den Übergangkontrast von ungetöntem zu getöntem Hornhautbereich beispielsweise aus kosmetischen Gründen zu verringern.

Dieses Prinzip lässt sich selbstverständlich auch umkehren. So kann durch eine bestimmte Anordnung von Brennpunkten erzeugende Linsen und optisch inaktiven Zwischenbereichen ein Bräunungsmuster in Form einer temporären Tätowierung auf der Hornhaut erzeugt werden.

Als Werkstoffe der Deckschicht sind denkbar: Polycarbonat, Polyethylen, Polymethylmethacrylat, Polyethylenterephthalat, und andere Polyester, Polypropylen, Acrylatpolymere, Polyamide, und anorganische Gläser oder dergleichen, sofern diese Materialien optisch brechende und transparente Eigenschaften haben.

Da in der Regel keine hohen Anforderungen an die optische Qualität der Linsenfelder gestellt wird, kann die Folie (12) z.B. im Spritzgussverfahren hergestellt werden. Bei Mikrolinsenfeldern mit überdurchschnittlich kleinen Linsen, kann die Folie (12) auch mikrolithografisch produziert werden.

Nach Figur 3 können in einem Linsenfeld Linsen (20-22) verschiedener Brennweiten angeordnet sein. Im Ausführungsbeispiel werden drei verschiedene Linsen (20, 21, 22) verwendet, die innerhalb des Linsenfeldes z.B. regelmäßig verteilt angeordnet sind. Ihre Brennweiten variieren in einem Bereich von beispielsweise 10 bis 50 μm . Mit Hilfe eines derartigen Linsenfeldes kann eine dickere Hornhautschicht temporär durchlässiger gemacht werden.

In Figur 4 ist ein Pflaster dargestellt, dessen Deckschicht (13) z.B. der drei- bis vierfachen Materialstärke der Deckschicht (12) aus Figur 1 entspricht. Hier bilden die rückseitigen konvexen Flächen (31) der einzelnen Linsen (20) jeweils den Grund eines in der Deckschicht (13) eingelassenen Sackloches (32). Die Innenflächen (33) der Sacklöcher (32) - mit Ausnahme der Linsenoberfläche (31) - haben beispielsweise eine Beschichtung, die eine Totalreflektion entweder nicht oder nur in Form einer diffusen Reflektion zulässt. Ggf. besteht die Beschichtung aus einem mattschwarzen Farbauftrag. Hier kann dann schräg in die Sacklöcher (32) einfallendes Licht (3) unterhalb der Linse kaum eine Hautveränderung herbeiführen.

Anstelle des mit Sacklöchern (32) ausgestatteten Linsenfeldes kann auch ein aus Figur 1 bekanntes Linsenfeld verwendet werden, auf das ein flexibles Wabengitter aufgeklebt wird. Das Wabengitter, das ggf. aus einem anderen Werkstoff hergestellt wird als das Linsenfeld, besteht z.B. aus einer Vielzahl von Röhren mit sechseckigem Querschnitt. Die Mittellinien der Röhren sind weitgehend normal zur Hautoberfläche orientiert.

Eine andere Variante zur Eindämmung von Falschlicht besteht darin, an fast jedem einzelnen Rand der einzelnen Linsen (20-

22) einen oder mehrere Zapfen anzuordnen, wobei die Zapfen im Wesentlichen normal zur Hautoberfläche (9) ausgerichtet sind. Die von der Pflasteraußenfläche (14) abstehenden Zapfen verschatten bei Falschlicht weitgehend die einzelnen Linsenoberflächen (31).

Eine weitere Alternative zur Dosierung der auf die Haut aufzubringenden Lichtmenge besteht in der Verwendung phototropischer Gläser. Derartige Linsenwerkstoffe dunkeln innerhalb von Sekunden bis Minuten die Linsen reversibel ab. Auch eine vollständige Abdeckung des Linsenfeldes mittels einer lichtundurchlässigen selbstklebenden Abdeckfolie ist vorstellbar.

Anstelle einer derartigen Mehrfachabblendung können auch Linsenwerkstoffe eingesetzt werden, die nach Minuten oder Stunden durch Alterung unter Lichteinwirkung sich dauerhaft eintrüben oder dunkel färben.

Mit einer definierten Belichtung der entsprechenden pflastertragenden Hornhautstelle wird eine Regelung des Wirkstofftransports durch die Haut reproduzierbar erzielt. Wichtige Einflussfaktoren sind hier beispielsweise eine konstante Strahlungsintensität und ein gleichbleibender Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Pflaster. Da unter Umständen eine einmalige Licht- bzw. Strahlungsenergiezufuhr zu Anfang der Behandlung nicht ausreicht, kann es erforderlich sein, eine in gewissen Zeitabständen, z.B. Minuten oder Stunden, Lichtimpulse abgebende Blitzlampe zu konfigurieren, damit die durch die Brennlinsenwirkung entstandenen Strukturen der Haut offen gehalten bleiben.

Bezugszeichenliste:

- | | |
|--------|--|
| 1 | Lichtquelle |
| 2 | Licht, Lichtrichtung normal zur Pflasteroberfläche |
| 3 | Licht, Lichtrichtung schräg zur Pflasteroberfläche |
| 6 | Haut, menschlich |
| 7 | Hornschicht |
| 8 | Brennflecken, Hornschichtveränderungen |
| 9 | Oberfläche der Haut |
| 10 | Pflaster |
| 11 | Pflaster mit teilabgeschatteten Linsen |
| 12, 13 | Deckschicht, Rückschicht, Folie |
| 13 | Deckschicht mit Sacklöchern |
| 14 | Pflasteraußenseite, Pflasterrückseite |
| 20-22 | Linsen, Brenngläser |
| 23 | optische Achse |
| 25 | Mantelfläche |
| 26 | Außenkontur |
| 31 | Flächen, gekrümmt |
| 32 | Sacklöcher |
| 33 | Innenfläche, zylindrisch |
| 40 | Matrixschicht |
| 50 | Klebeschicht |

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Verbessern der Durchlässigkeit der menschlichen Haut (6), für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen, mittels eines zumindest bereichsweise transparenten, wirkstoffhaltigen zumindest bereichsweise flexiblen Pflasters (10, 11) und mindestens einer externen Lichtquelle (1), wobei das Pflaster (10, 11) mindestens eine wirkstoffabgebende Schicht (40) und mindestens eine Vielzahl von flächig angeordneten optischen Sammellinsen (20-22) beinhaltende Deckschicht (12, 13) umfasst, durch das in der Hornschicht (7) der Haut (6) mit Hilfe von auf die Deckschicht (12, 13) zumindest kurzfristig einfallenden Lichts (2) mindestens einer Lichtquelle (1) eine Vielzahl von einzelnen - die Durchlässigkeit der Haut (6) verbessernden - Hornschichtveränderungen (8) erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Hornschichtveränderungen (8) jeweils in den Brennpunkten oder Brennlinien der Sammellinsen (20-22) liegen.

3. Pflaster für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen mit mindestens einer Deckschicht und mindestens einer wirkstoffhaltigen selbstklebenden Schicht, dadurch gekennzeichnet,

- dass die Deckschicht (12, 13) und die wirkstoffhaltige Schicht (40) zumindest bereichsweise transparent sind, wobei

- die transparenten Bereiche innerhalb des Pflasters (10, 11) übereinander liegen und
- dass die Deckschicht (12, 13) eine Vielzahl flächig angeordneter optischer Linsen (20-22) umfasst.

4. Pflaster nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Schicht (40) eine Klebeschicht ist oder dass die Schicht (40) als ausschließlich wirkstoffhaltige Schicht mit einer zur Haut (6) hin orientierten, wirkstoffdurchlässigen Klebeschicht (50) ausgestattet ist.

5. Pflaster nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil der optischen Linsen (20-22) unterschiedliche Brennweiten hat.

6. Pflaster nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass auf der der menschlichen Haut (6) abgewandten Seite des Pflasters (11) auf dem Feld aus optischen Linsen (20-22) abschattende Erhebungen angeordnet sind.

1/2

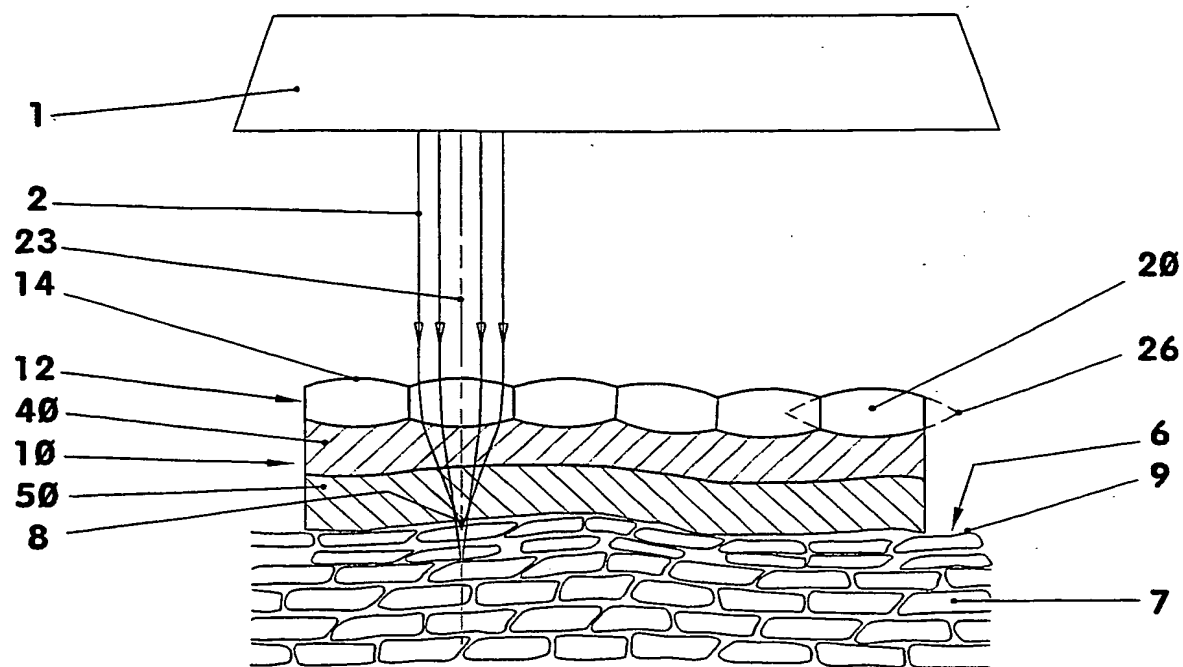


Fig. 1

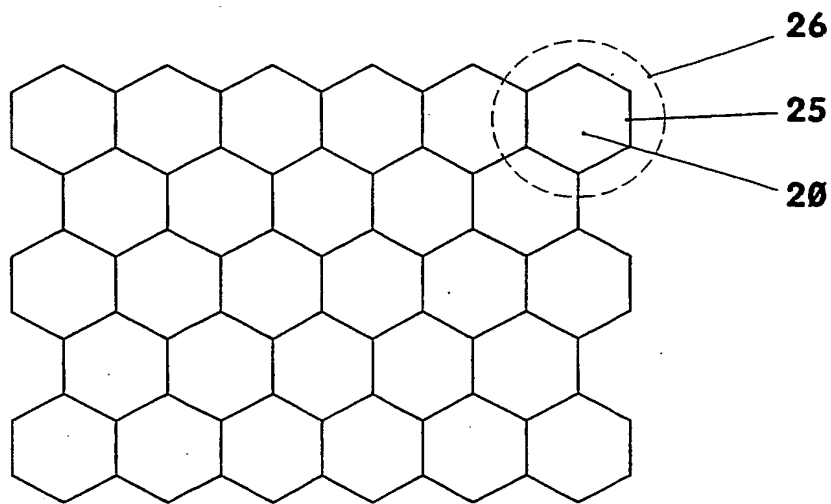


Fig. 2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

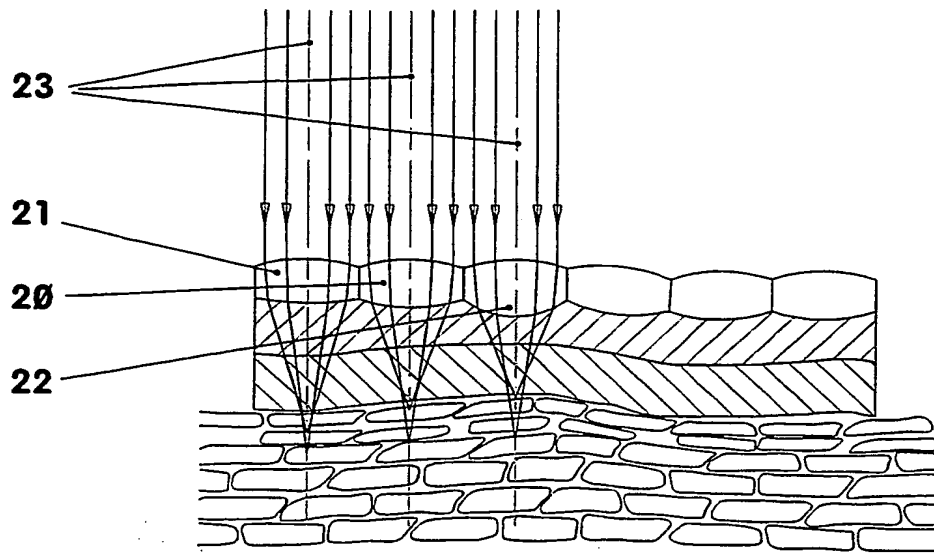


Fig. 3

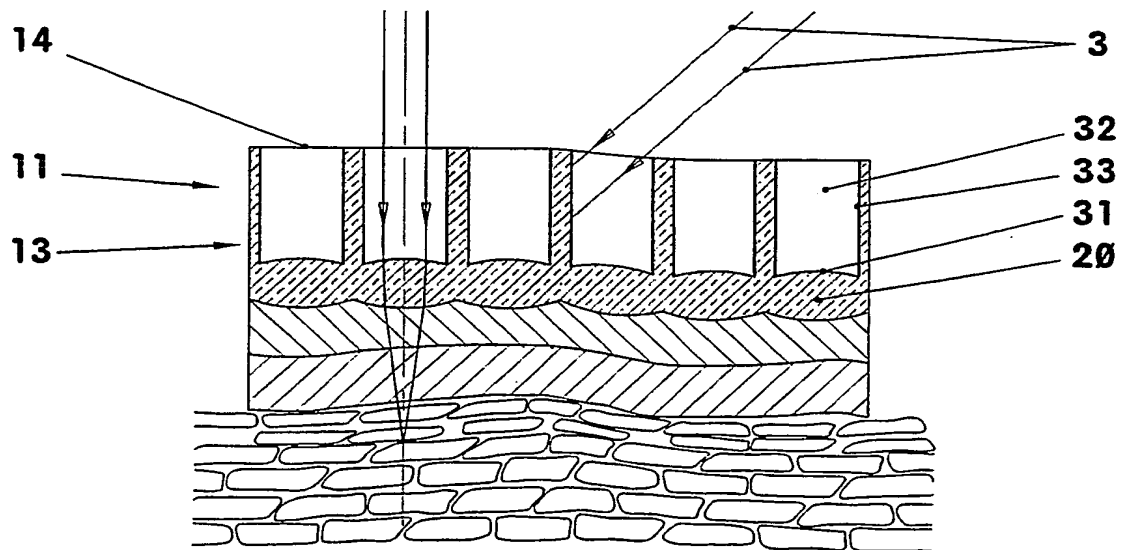


Fig. 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M35/00 A61F13/02 A61N5/06 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61F A61N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 195 44 255 A (G U T GMBH VERTRIEB VON GESUND) 6 March 1997 (1997-03-06) column 1, lines 30-33,51,52 column 2, lines 30,31	3-6
Y	DE 101 28 629 A (NOVICUR AG BALZERS) 19 December 2002 (2002-12-19) paragraphs '0011!', '0015!', '0016!', '0035!	3-6
A	EP 0 294 122 A (SCIENT APPLIED RESEARCH SAR) 7 December 1988 (1988-12-07) page 4, lines 31,32 ----- -/--	3-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

05/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cuiper, R

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/58685 A (COLOMBO PAOLO ; LISAPHARMA SPA (IT); SANTI PATRIZIA (IT); ZAGNOLI GIOR) 30 December 1998 (1998-12-30) page 4, lines 11-30 page 5, lines 11-21 page 7, lines 5,6 -----	3-6
A	DE 296 12 198 U (WILDEN LUTZ DR MED) 12 September 1996 (1996-09-12) the whole document -----	3-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/008068

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1, 2
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19544255	A	06-03-1997	DE 19544255 A1	06-03-1997
DE 10128629	A	19-12-2002	DE 10128629 A1	19-12-2002
			WO 02100484 A1	19-12-2002
EP 0294122	A	07-12-1988	AT 85137 T	15-02-1993
			AU 629170 B2	01-10-1992
			AU 1801188 A	04-01-1989
			BR 8807538 A	27-03-1990
			CA 1331299 C	09-08-1994
			CN 1031609 A	08-03-1989
			DE 3877829 D1	11-03-1993
			DE 3877829 T2	29-07-1993
			DK 605689 A	30-11-1989
			EP 0294122 A1	07-12-1988
			ES 2039622 T3	01-10-1993
			WO 8809952 A1	15-12-1988
			GB 2206979 A	18-01-1989
			IE 61668 B1	16-11-1994
			JP 2926496 B2	28-07-1999
			JP 3504539 T	03-10-1991
			KR 9709135 B1	05-06-1997
			PT 87627 A ,B	31-05-1989
			TR 23705 A	29-06-1990
WO 9858685	A	30-12-1998	IT MI971475 A1	23-12-1998
			AU 8628998 A	04-01-1999
			WO 9858685 A1	30-12-1998
DE 29612198	U	12-09-1996	DE 29612198 U1	12-09-1996

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61M35/00 A61F13/02 A61N5/06 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M A61F A61N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 195 44 255 A (G U T GMBH VERTRIEB VON GESUND) 6. März 1997 (1997-03-06) Spalte 1, Zeilen 30-33,51,52 Spalte 2, Zeilen 30,31	3-6
Y	DE 101 28 629 A (NOVICUR AG BALZERS) 19. Dezember 2002 (2002-12-19) Absätze '0011!, '0015!, '0016!, '0035!	3-6
A	EP 0 294 122 A (SCIENT APPLIED RESEARCH SAR) 7. Dezember 1988 (1988-12-07) Seite 4, Zeilen 31,32	3-6
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cuiper, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98/58685 A (COLOMBO PAOLO ; LISAPHARMA SPA (IT); SANTI PATRIZIA (IT); ZAGNOLI GIOR) 30. Dezember 1998 (1998-12-30) Seite 4, Zeilen 11-30 Seite 5, Zeilen 11-21 Seite 7, Zeilen 5,6 -----	3-6
A	DE 296 12 198 U (WILDEN LUTZ DR MED) 12. September 1996 (1996-09-12) das ganze Dokument -----	3-6

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1, 2
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19544255	A	06-03-1997	DE 19544255 A1	06-03-1997
DE 10128629	A	19-12-2002	DE 10128629 A1	19-12-2002
			WO 02100484 A1	19-12-2002
EP 0294122	A	07-12-1988	AT 85137 T	15-02-1993
			AU 629170 B2	01-10-1992
			AU 1801188 A	04-01-1989
			BR 8807538 A	27-03-1990
			CA 1331299 C	09-08-1994
			CN 1031609 A	08-03-1989
			DE 3877829 D1	11-03-1993
			DE 3877829 T2	29-07-1993
			DK 605689 A	30-11-1989
			EP 0294122 A1	07-12-1988
			ES 2039622 T3	01-10-1993
			WO 8809952 A1	15-12-1988
			GB 2206979 A	18-01-1989
			IE 61668 B1	16-11-1994
			JP 2926496 B2	28-07-1999
			JP 3504539 T	03-10-1991
			KR 9709135 B1	05-06-1997
			PT 87627 A ,B	31-05-1989
			TR 23705 A	29-06-1990
WO 9858685	A	30-12-1998	IT MI971475 A1	23-12-1998
			AU 8628998 A	04-01-1999
			WO 9858685 A1	30-12-1998
DE 29612198	U	12-09-1996	DE 29612198 U1	12-09-1996

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)